CTO Editorial

# Farmacología



14.ª Ed. Manual CTO de Medicina y Cirugía

**NOTA**

La medicina es una ciencia sometida a un cambio constante. A medida que la investigación y la experiencia clínica amplían nuestros conocimientos, son necesarios cambios en los tratamientos y la farmacoterapia. Los editores de esta obra han contrastado sus resultados con fuentes consideradas de confianza, en un esfuerzo por proporcionar información completa y general, de acuerdo con los criterios aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, debido a la posibilidad de que existan errores humanos o se produzcan cambios en las ciencias médicas, ni los editores ni cualquier otra fuente implicada en la preparación o la publicación de esta obra garantizan que la información contenida en la misma sea exacta y completa en todos los aspectos, ni son responsables de los errores u omisiones ni de los resultados derivados del empleo de dicha información. Por ello, se recomienda a los lectores que contrasten dicha información con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se aconseja revisar el prospecto informativo que acompaña a cada medicamento que deseen administrar, para asegurarse de que no se han producido modificaciones en la dosis recomendada o en las contraindicaciones para la administración.

Esta recomendación resulta fundamental para la prescripción de fármacos nuevos o de uso poco frecuente. También deben consultar al laboratorio para conocer los valores normales.

Las normas ortográficas seguidas en esta obra son las establecidas por la Real Academia Española en la *Ortografía de la lengua española*, publicada en 2010.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, su tratamiento informático, la transmisión de ningún otro formato o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro y otros medios, sin el permiso previo de los titulares del copyright.

© CTO EDITORIAL, S. L. 2024

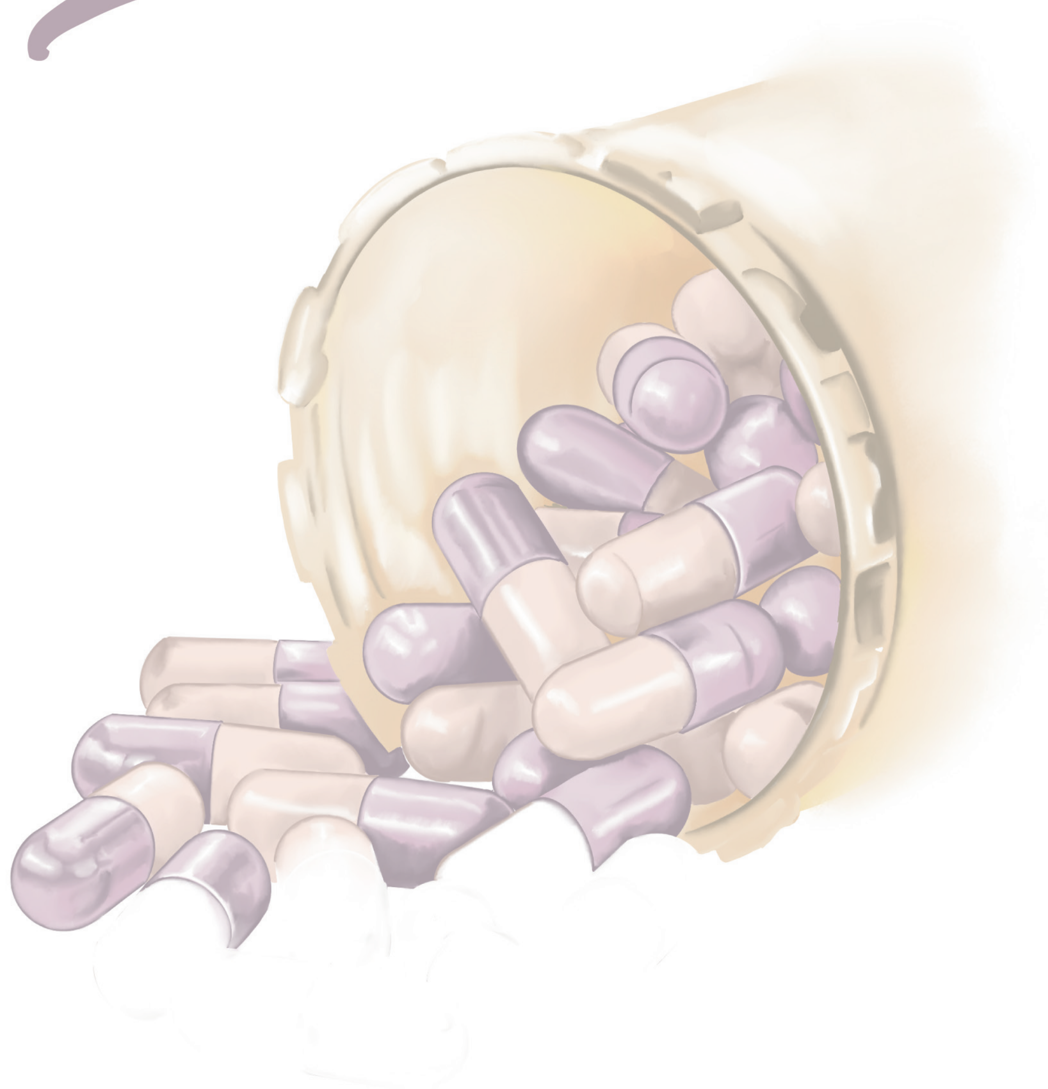
c/ Albarracín, 34; 28037 Madrid
Teléf.: (0034) 91 782 43 30 - Fax: (0034) 91 782 43 43
E-mail: soporte.multimedia@grupocto.com
Página web: www.grupocto.com

ISBN obra completa: 978-84-19784-60-5
ISBN de Farmacología: 978-84-19784-70-4

CTO

Editorial

# Farmacología




## Autores

Luis Cabeza Osorio

Héctor Cristóbal Gutiérrez

## Director de la obra

Fernando de Teresa Galván



# Índice

**01.** Introducción a la farmacología .......... **1**

1.1. Introducción a la farmacología .......... 2
1.2. Ramas de la farmacología. Farmacodinamia y farmacocinética .......... 3
1.3. Monitorización de fármacos .......... 7
1.4. Vías de administración de los medicamentos .......... 8



# 01 Introducción a la farmacología

## Orientación MIR

Al igual que el resto de Farmacología, tiene un peso pequeño en el examen MIR; no obstante, dentro de la asignatura este tema es el más importante, siendo de especial interés conocer las reacciones adversas, los conceptos básicos de farmacocinética y farmacodinamia (rango terapéutico, nivel pico, nivel valle, biodisponibilidad, etc.), junto con las vías de administración más habituales.

## Preguntas MIR

- MIR 23-24, 52
- MIR 22-23, 53
- MIR 21-22, 54
- MIR 20-21, 55; MIR 20-21, 184
- MIR 19-20, 38; MIR 19-20, 39; MIR 19-20, 41
- MIR 18-19, 43; MIR 18-19, 44
- MIR 17-18, 42; MIR 17-18, 43
- MIR 16-17, 37; MIR 16-17, 39; MIR 16-17, 235
- MIR 14-15, 208
- MIR 13-14, 43; MIR 13-14, 44
- MIR 12-13, 222; MIR 12-13, 223

## Conceptos clave

- Conocer las diferencias entre reacciones tipo A y tipo B.
- La monitorización de los fármacos es un aspecto básico y debemos conocer los parámetros más importantes.
- La vía oral (v.o.) y la vía intravenosa (i.v.) son las más utilizadas y por lo tanto sus ventajas y sus inconvenientes deben ser conocidas.



## 1.1. Introducción a la farmacología

La **farmacología** es la ciencia que estudia los fármacos o drogas y las propiedades y efectos sobre las funciones de los organismos vivos.

- **Fármaco:** sustancia o principio activo que se utiliza para prevenir (por ejemplo, vacunas), diagnosticar (por ejemplo, contrastes) o tratar o paliar una enfermedad, o para modificar procesos fisiológicos.
- **Excipiente:** sustancia inactiva usada para incorporar al principio activo, para ayudar al proceso de fabricación de un producto. Algunos de ellos se deben indicar en la composición del medicamento, siendo conocidos como excipientes de declaración obligatoria (EDO).
- **Medicamento:** es el principio activo (o sus combinaciones) elaborado por la técnica farmacéutica para su uso terapéutico o médico. El medicamento es la suma del fármaco más los excipientes (medicamento = fármaco + excipiente).

Todo fármaco presenta **acciones farmacológicas**, que son el conjunto de efectos que aparecen en el organismo al administrar un fármaco, pudiendo ser de dos tipos:

- **Acciones terapéuticas:** quedan definidas por su eficacia, efectividad y eficiencia.
- **Efectos indeseables:** son reacciones o efectos adversos MIR 20-21, 55. Según la OMS, un efecto indeseable "es toda reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, en dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica".

Atendiendo a su origen, las reacciones adversas se pueden clasificar en:

- **Reacciones adversas por causa farmacológica:** las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos (Tabla 1.1):
  - **Reacciones de tipo A:** corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y, por lo tanto, predecibles a partir del perfil de acciones del fármaco (por ejemplo, la aparición de hemorragias en el tratamiento con anticoagulantes).
  - **Reacciones de tipo B:** efectos inesperados, diferentes de las acciones conocidas del fármaco. Dentro de este grupo se encuentran:

| REACCIONES DE TIPO A *(AUGMENTED)* | REACCIONES DE TIPO B *(BIZARRE)* |
|---|---|
| • Son dosodependientes<br>• Relacionadas con la acción farmacológica<br>• Predecibles<br>• Muy frecuentes<br>• Leves<br>• Medida de actuación: disminuir la dosis<br>• Ejemplos: hiperpotasemia por espironolactona y hemorragia por dicumarínicos | • No dependen de la dosis<br>• No relacionadas con la acción farmacológica<br>• Impredecibles<br>• Poco frecuentes<br>• Graves<br>• Medida de actuación: suspender la medicación<br>• Ejemplos: hepatotoxicidad por ácido valproico, agranulocitosis por dipirona o metamizol |

Tabla 1.1. Efectos adversos.

- **Reacciones idiosincrásicas:** reacción genéticamente determinada que se caracteriza por la respuesta anómala, cualitativa o cuantitativa, que ciertos individuos tienen frente a un fármaco, incluso administrado a dosis pequeñas (por ejemplo, la colinesterasa que hidroliza a la succinilcolina: su déficit representará un incremento de la acción paralizante de la succinilcolina).
- **Reacción alérgica:** reacción de naturaleza inmunológica, ya que el fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Son imprevisibles y no están relacionadas con la dosis administrada. Durante la primera exposición al fármaco el organismo prepara la defensa inmunológica, pero no provoca ninguna respuesta, y es en la segunda exposición cuando precipita la alergia. Las reacciones alérgicas pueden ser:
  - **Locales:** causan urticaria y angioedema, diarreas, broncoespasmo o vasculitis. Suelen ser leves.
  - **Generalizadas o *shock* anafiláctico:** aparecen al poco tiempo de la administración del fármaco. Clínicamente se manifiestan como hipotensión, angioedema, broncoespasmo o eritema cutáneo. Son graves y requieren la administración parenteral de adrenalina por vía subcutánea o intramuscular.
- **Reacciones adversas por fármacos administrados de forma prolongada:** aparecen como consecuencia de la interacción mantenida de un fármaco con sus órganos diana.
  - **Tolerancia:** disminución progresiva de los efectos de una sustancia a medida que se consume de forma reiterada, de modo que es necesario aumentar progresivamente la dosis para alcanzar los efectos iniciales.
  - **Farmacodependencia:** desviación de uso que puede tener un fármaco. Hay dos tipos:
    - **Dependencia psíquica o adicción:** alteración de la conducta que lleva al consumo compulsivo de un fármaco con la finalidad de experimentar sus efectos agradables y/o evitar el malestar derivado de la privación.
    - **Dependencia física o habituación:** Adaptación del organismo a cierto nivel de presencia del fármaco o sustancia que ha sido incorporado a los procesos metabólicos.

El **uso crónico** del fármaco da lugar a un conjunto de cambios de adaptación en el organismo, de forma que, si se suprime bruscamente el consumo del fármaco o se administran antagonistas de este, aparece el **síndrome de abstinencia,** cuyos síntomas suelen ser contrarios a los efectos del fármaco (Figura 1.1).

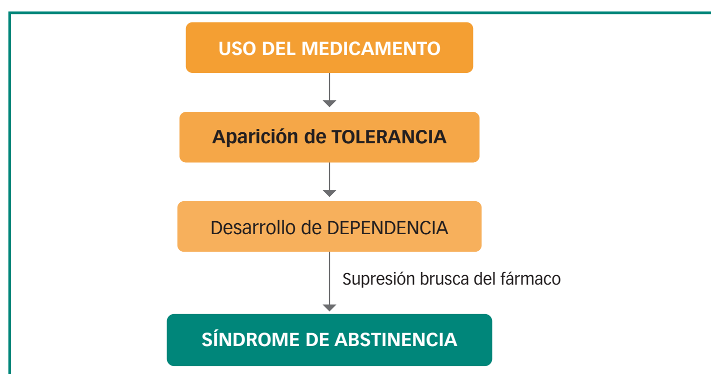



Figura 1.1. Dependencia, tolerancia y síndrome de abstinencia.

- **Reacciones adversas como fenómenos diferidos (reacciones tipo D):** son aquellas que aparecen tiempo después de haber suspendido la medicación (días, meses o años) en los pacientes e incluso en sus hijos.
  - **Teratogenicidad:** capacidad del fármaco de producir alteraciones embrionarias o muerte fetal. Su uso se debe evitar en el embarazo. Durante la gestación se puede administrar ácido fólico, antiácidos, hierro y paracetamol, aunque siempre, a la hora de emplear un fármaco, es importante valorar la relación beneficio/riesgo que conlleva su administración.
  - **Carcinogénesis:** tiene lugar una alteración del genoma celular (ADN) que conduce a la transformación neoplásica (por ejemplo, fármacos antineoplásicos como los agentes alquilantes).



# 1.2. Ramas de la farmacología. Farmacodinamia y farmacocinética

## Farmacodinamia

La **farmacodinamia** es la parte de la farmacología que estudia los **mecanismos de acción de los fármacos y sus efectos sobre el organismo.** Su estudio permite conocer el efecto farmacológico y la indicación terapéutica de los fármacos.

Los fármacos no originan respuestas celulares distintas a las ya existentes en el organismo, sino que actúan modificando, en el sentido de aumentar o de reducir, la velocidad o magnitud de los procesos propios de la célula. Para ello, debe producirse la interacción entre el fármaco y elementos celulares determinados, denominados receptores farmacológicos, lo que da lugar a los cambios bioquímicos o fisiológicos que alteran el funcionamiento de la célula y son responsables de las acciones del fármaco.

El comportamiento de los fármacos sobre el organismo se puede asemejar a un modelo llave-cerradura. La mayoría de los fármacos (llave) realizan su función uniéndose a una molécula orgánica, llamada receptor (cerradura) **(modelo llave cerradura/complejo fármaco-receptor)** **(Figura 1.2)**.

En general, la asociación del fármaco y las moléculas celulares es de carácter reversible, aunque, si la unión es muy intensa o el fármaco provoca grandes modificaciones en estas moléculas, puede hacerse irreversible.

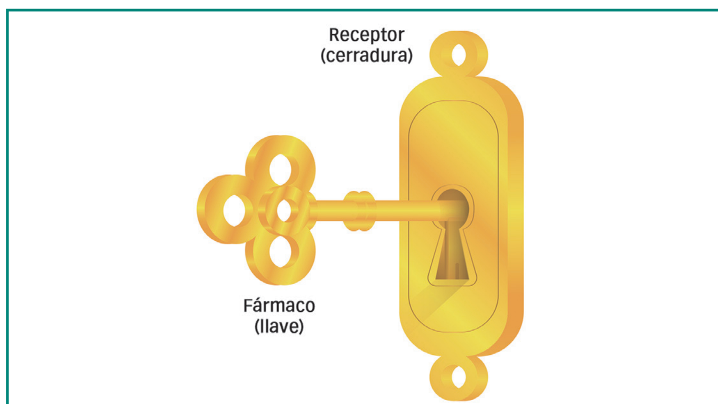



**Figura 1.2.** Modelo llave-cerradura.

Respecto a los receptores farmacológicos:
- **Estructura:** son macromoléculas de naturaleza proteica, asociadas a veces a radicales lipídicos o hidrocarbonados.
- **Localización:** se hallan en las membranas externas de las células, el citoplasma y el núcleo celular.
- **Respuestas funcionales:** la unión del fármaco al receptor farmacológico produce modificaciones en el flujo de iones, en el nivel de un segundo mensajero químico, en la actividad de ciertas enzimas o en la síntesis y/o actividad de diversas proteínas.

Los dos requisitos básicos de un receptor farmacológico son:
- **Afinidad elevada por su fármaco:** formación de enlaces entre fármaco y receptor, incluso en una concentración muy pequeña.
- **Especificidad:** puede distinguir una molécula de otra, aun cuando sean parecidas.

A nivel farmacodinámico, se denomina actividad intrínseca a la capacidad de activación del receptor para producir una respuesta. Atendiendo a que el fármaco pueda activar o bloquear un receptor de la célula diana, es posible tener dos clases:
- **Agonista:** interacciona con el receptor modificando procesos que generan una respuesta biológica (activación o actividad intrínseca).
  Los agonistas parciales producen cierto efecto farmacológico administrados solos, pero sin alcanzar el efecto máximo de los agonistas puros (niveles bajos de eficacia).
- **Antagonista:** se une al receptor, pero no se produce activación. Dentro de los antagonistas, destacan:
  - **Antagonismo competitivo:** cuando dos fármacos, A y B, poseen afinidad por un mismo receptor y actúan de forma simultánea, se interfieren mutuamente para ocupar el receptor. B se convierte entonces en un antagonista competitivo de A. El antagonista competitivo desplaza hacia la derecha y de forma paralela la curva dosis-efecto del agonista y hace aumentar su concentración eficaz 50 ($EC_{50}$) **(Figura 1.3)**.
  - **Antagonismo no competitivo:** actúa sobre un sitio de fijación del receptor diferente del de reconocimiento del agonista, quedando anulada la acción del agonista, aunque se aumente la concentración.

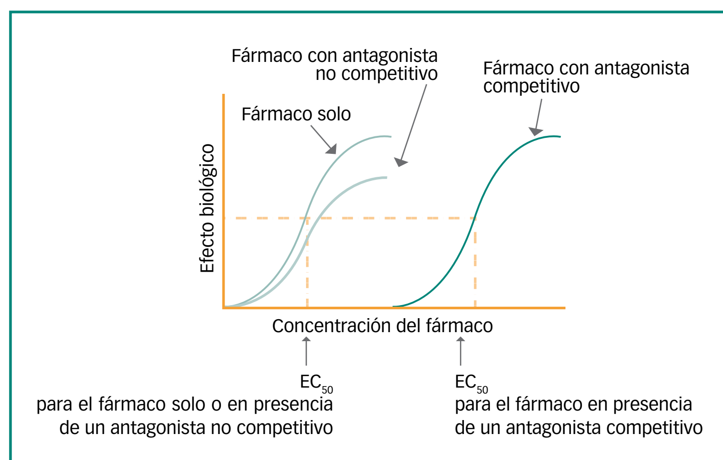



**Figura 1.3.** Diferencia entre antagonismo competitivo y no competitivo.

## Farmacocinética

La farmacocinética estudia cómo actúa el organismo sobre el fármaco. Se define como un conjunto de procesos biológicos que experimenta un fármaco desde el momento de su administración. Engloba el proceso LADME, siglas que corresponden a los siguientes procesos **(Figura 1.4)**:
- Liberación.
- Absorción.
- Distribución.
- Metabolización.
- Excreción.

(Absorción, Distribución, Metabolización, Excreción: Depende del organismo.)

### Liberación

La liberación depende de la presentación farmacéutica: liberación inmediata, formas flash, retard, etc. Las principales fases de la liberación son:
- Disgregación.
- Disolución.
- Difusión.



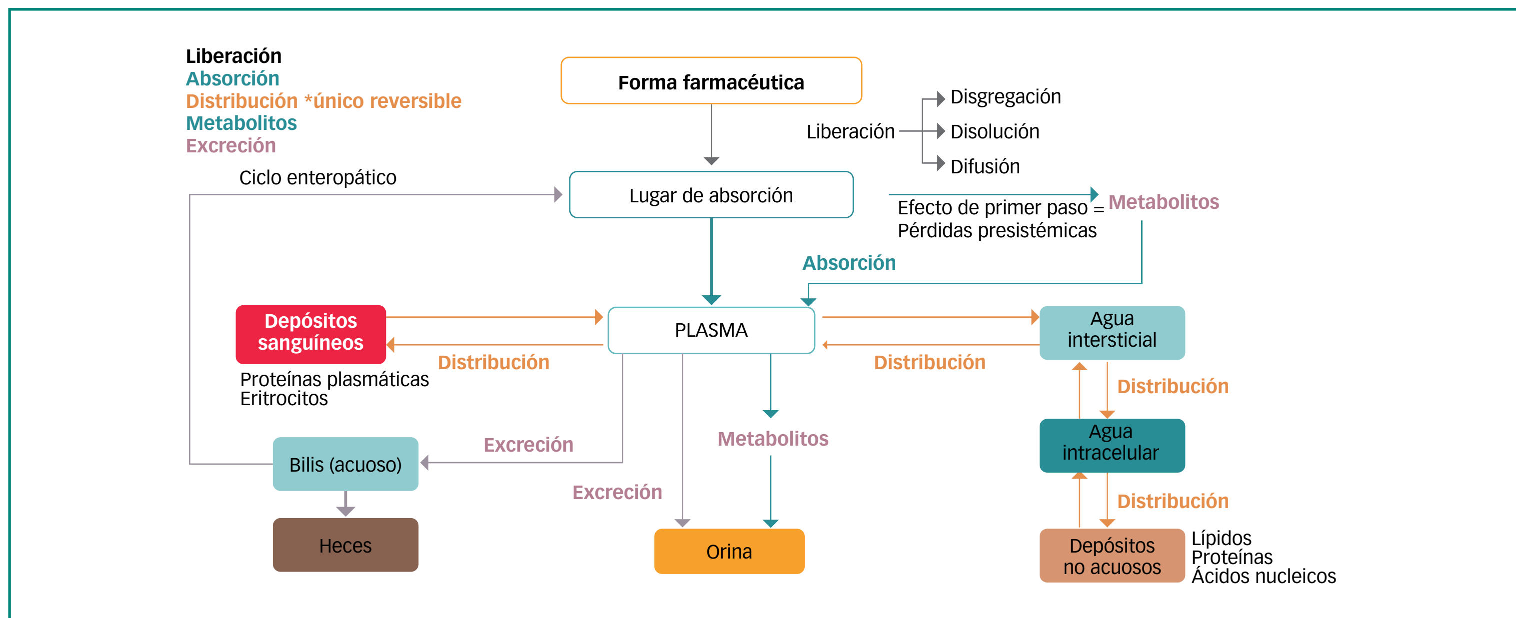



**Figura 1.4.** Modo de actuación de un fármaco sobre el organismo.

## Absorción

La absorción se define como el **conjunto de pasos que experimenta el fármaco desde su administración hasta que llega a la circulación sistémica.**

Los procesos de absorción posibilitan que el fármaco penetre hasta el torrente sanguíneo. Desde la sangre, el medicamento se distribuye a los tejidos diana, donde tiene lugar el efecto farmacológico. Posteriormente es metabolizado y pasa a la bilis o al capilar glomerular, para ser excretado por vía fecal o renal, respectivamente.

Para poder realizar todos estos pasos, los fármacos deben cruzar las membranas celulares constantemente, lo que implica que tienen que ser liposolubles (ya que las membranas son mayoritariamente de origen lipídico) e hidrosolubles, para ser transportados mediante los fluidos corporales (que son acuosos).

En la Tabla 1.2 se exponen las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos liposolubles y los hidrosolubles.

| FÁRMACO LIPOSOLUBLE | FÁRMACO HIDROSOLUBLE |
|---|---|
| Se absorbe fácilmente por vía oral<br>Se acumula en compartimentos adiposos; en general, tendrán un tiempo de vida medio-largo<br>Suele eliminarse por vía biliar | No se absorbe por vía oral<br>Debe administrarse por vía parenteral<br>Tiempo de vida medio-corto<br>Se elimina rápidamente por vía renal |

**Tabla 1.2.** Diferencias farmacocinéticas.

### Factores de la absorción

La absorción de un medicamento va a depender de tres factores fundamentalmente:

- Las propiedades físicas y químicas del medicamento (lipofilia, pH, etc.).
- La forma farmacéutica del medicamento.
- La anatomía y la fisiología de la zona de absorción.

De forma resumida, las membranas celulares son semipermeables, es decir, pueden ser traspasadas por el agua y determinadas moléculas (pequeñas y/o liposolubles).

No habrá absorción cuando se administre el fármaco por vía intravenosa, ya que entra directamente en el torrente sanguíneo.

Cuando los fármacos son absorbidos a nivel gastrointestinal (principalmente por vía oral), antes de llegar a la circulación sistémica tienen un paso obligado por el hígado. En dicho paso, una parte del fármaco es metabolizado antes de llegar a la circulación sistémica, fenómeno que se conoce como **efecto de primer paso hepático.** Se trata de un proceso que conduce a una pérdida de fármaco (por biotransformación y/o eliminación) antes de que este llegue a alcanzar la circulación sistémica. Este metabolismo presistémico tiene lugar en: hepatocitos, mucosa intestinal, mucosa gástrica y pulmón, fundamentalmente.

Algunas vías de administración, como la sublingual y las vías parenterales (intravenosa, subcutánea, intramuscular, intradérmica, intranasal), carecen de primer paso hepático.

### Eficacia de la absorción

Los parámetros que miden la eficacia de la absorción son:

- **Biodisponibilidad (F):** fracción de fármaco y velocidad a la que llega a la circulación sistémica en forma activa, sin metabolizar (magnitud y velocidad). Depende de la absorción y del efecto de primer paso. Así, un fármaco con una absorción baja y un primer paso hepático importante tendrá una F pequeña (por ejemplo, las tetraciclinas). Todo fármaco administrado por vía intravenosa (i.v.) tendrá una biodisponibilidad del 100%.
- El **área bajo la curva (ABC o AUC)** (Figura 1.5) constituye la medida más importante a la hora de calcular la biodisponibilidad de un fármaco; dicha curva representa la relación entre las variaciones de la concentración plasmática del citado fármaco en función del tiempo.
- **Ka (constante de absorción):** expresa la probabilidad que tiene un fármaco de absorberse en una unidad de tiempo ◗ MIR 14-15, 208 .



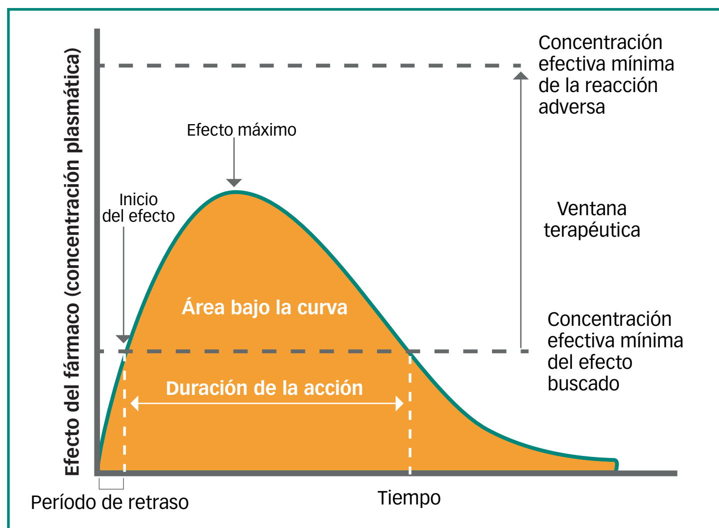



**Figura 1.5.** Área bajo la curva.

## Distribución

La **distribución** ◗ MIR 16-17, 235; MIR 14-15, 209; MIR 12-13, 222 es el proceso que sufre el fármaco para pasar de la sangre a los tejidos diana. Los fármacos pueden viajar por la sangre libremente o unidos a proteínas plasmáticas, como la albúmina.

Es importante destacar que para que un fármaco pueda atravesar membranas, ejercer su efecto farmacológico y ser metabolizado y excretado, no puede encontrarse unido a proteínas **(Figura 1.6)** ◗ MIR 17-18, 42; MIR 13-14, 43.

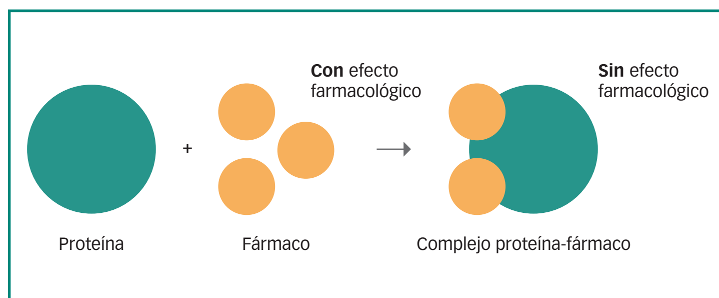



**Figura 1.6.** Transporte de fármacos unidos a proteínas.

Este proceso dependerá de:

- **Factores propios del fármaco:** características fisicoquímicas.
- **Factores propios del individuo:**
  - Unión a proteínas plasmáticas y tisulares.
  - Flujo sanguíneo de los distintos tejidos.
  - Permeabilidad de las membranas biológicas.
  - Relación de volúmenes entre los distintos compartimentos del organismo.

### Tipos de proteínas plasmáticas

Los niveles normales de proteinas plasmáticas están entre 6-8 g/dL y se distiguen los siguientes tipos:

- **Albúmina (3,5-5,5 g/dL):** 69.000 daltons.
  - Es la proteína plasmática más abundante.
  - Es de gran importancia en la fijación de fármacos neutros y ácidos (débiles).
  - No es exclusiva del plasma (en plasma se halla el 40% aproximadamente). La piel es la localización extravascular con mayor contenido en albúmina.
  - Presenta cuatro sitios de unión diferentes, que no son exclusivos de fármacos; de hecho, hay moléculas endógenas que se pueden unir a la albúmina y desplazar al fármaco:
    - I: warfarina, puede ser desplazada por la bilirrubina.
    - II: diazepam, puede ser desplazado por el triptófano.
    - III: tamoxifeno.
    - IV: digitoxina.
- **Alfa-glicoproteína ácida (0,4-0,1 g/dL):** 41.000 daltons.
  - De naturaleza ácida (gran contenido de restos de ácido siálico), fija fármacos básicos: propranolol, imipramina o lidocaina
  - Sus niveles aumentan con el estrés y la inflamación y disminuyen con el daño hepático o renal.
- **Lipoproteínas.**
  - Fijan fármacos muy liposolubles y generalmente de naturaleza básica, como ciclosporina o diclofenaco.
- **Globulinas.**
  - Alfa y beta globulinas: alta afinidad por sustancias endógenas y exógenas, como los esteroides (prednisona).
  - Gamma globulinas: reaccionan con anticuerpos. No tienen relevancia en la fijación de fármacos.

En general, las interacciones a nivel unión a proteínas plasmáticas por desplazamiento tendrá relevancia cuando el fármaco desplazado sea de alto grado de unión (> 90%), aumentando mucho su concentración en forma libre, lo que puede dar lugar a toxicidad, particularmente en fármacos de estrecho margen terapéutico.

## Metabolización o biotransformación

La mayoría de los fármacos son sustancias liposolubles, con lo que presentan problemas para su excreción renal **(Figura 1.7)**.

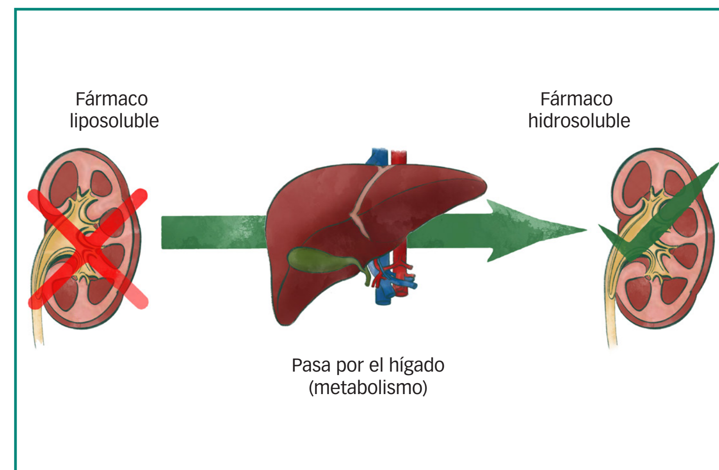



**Figura 1.7.** Metabolización de fármacos.

El objetivo de la **metabolización** es aumentar la hidrosolubilidad del fármaco mediante reacciones químicas mediadas por enzimas. Dichas reacciones pueden disminuir (en la mayoría de los casos) la actividad del fármaco ◗ MIR 21-22, 54; MIR 13-14, 44.



Las enzimas encargadas de inactivar los fármacos se encuentran en cualquier tejido, como la sangre, el intestino y los pulmones, pero se localizan mayoritariamente en el hígado.

En el metabolismo influyen diferentes factores (Tabla 1.3).

| | FACTORES INDIVIDUALES QUE AFECTAN DE FORMA CRÓNICA | FACTORES INDIVIDUALES QUE AFECTAN DE FORMA AGUDA |
|---|---|---|
| **Genética** | Metabolizadores rápidos o extensos | Inducción |
| | Metabolizadores lentos | Inhibición |
| **Edad** | Inmaduro en la infancia | |
| | Disminuido en personas de edad avanzada | |
| **Sexo** | | |
| **Exposición crónica** | Tabaco, café, alcohol | |
| **Patológicos** | Insuficiencia hepática o renal | |

Tabla 1.3. Factores individuales que afectan al metabolismo de los fármacos.

## Excreción

La **excreción** es la **expulsión del fármaco o de sus metabolitos del organismo** ◗ MIR 18-19, 43; MIR 17-18, 43; MIR 16-17, 37 . Existen varias vías de eliminación, como la pulmonar, la excreción láctica, etc., pero las más importantes cuantitativamente son, por orden de preferencia:

- **Vía renal o urinaria:** se eliminan los fármacos hidrosolubles.
- **Vía biliar o fecal:** lo hacen los fármacos liposolubles de gran tamaño.

Existen tres conceptos importantes asociados a la excreción:

- **Constante de eliminación (Ke):** expresa el porcentaje de fármaco eliminado cada hora.
- **Aclaramiento renal (Clr):** volumen aparente de plasma que queda depurado del fármaco por unidad de tiempo. Se expresa en mililitros por minuto o por hora (mL/min o mL/h).
- **Tiempo de vida medio (t1/2):** tiempo necesario para que la concentración de un fármaco se reduzca a la mitad. Es importante porque determina el intervalo de dosificación.

## Aspectos cinéticos LADME

Las características de las cinéticas de orden 0 y 1 de los procesos LADME se desarrollan en la Tabla 1.4 ◗ MIR 20-21, 184; MIR 19-20, 41 .

**Recuerda**

- La farmacodinamia y la farmacocinética estudian la relación entre los fármacos y el organismo:
  - La farmacodinamia estudia cómo los medicamentos actúan sobre el organismo (efecto farmacológico).
  - La farmacocinética estudia cómo el organismo actúa sobre los medicamentos.

| CINÉTICA ORDEN 0 | CINÉTICA ORDEN 1 |
|---|---|
| Gráfica: V frente a C, línea horizontal ($K_0$) | Gráfica: V frente a C, recta ascendente ($K$) |
| La representación gráfica de la concentración frente al tiempo genera una recta sin utilizar logaritmos neperianos | Modelo farmacocinético lineal |
| La velocidad de la reacción no depende de la concentración y, por tanto, es constante durante todo el proceso | Los valores de los parámetros cinéticos del fármaco no cambian al variar la dosis |
| | La concentración de fármaco a un tiempo dado es directamente proporcional a la dosis administrada |
| | La velocidad del proceso no es constante |
| | La velocidad es proporcional a la concentración/cantidad de principio activo |
| Describe procesos de incorporación del fármaco al organismo | Representativa de los procesos pasivos |

C: concentración; K: constante de orden uno; $K_0$: constante de orden cero; V: velocidad de eliminación.

Tabla 1.4 Características de las cinéticas de orden 0 y 1 de los procesos LADME.

# Farmacodinamia y farmacocinética en el paciente de edad avanzada

Resulta importante conocer los cambios que se producen en el organismo durante la edad avanzada y de qué manera afectan a la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos más utilizados:

- **A nivel farmacodinámico:** en la vejez los receptores sufren cambios tanto en su número como en su sensibilidad y respuesta, así como otras modificaciones en el sistema central, periférico y autónomo en algunas de las enfermedades que afectan a estas edades y que alteran la respuesta a determinados medicamentos, tales como: sedantes, benzodiacepinas, analgésicos potentes, antidepresivos y antihipertensivos.
- **A nivel farmacocinético:** se producen importantes cambios en la serie ADME (Tabla 1.5) que dan como consecuencia una modificación de la dosis que emplear en personas de edad avanzada en muchos fármacos con respecto a la dosis de adulto.

| ABSORCIÓN | DISTRIBUCIÓN | METABOLISMO | EXCRECIÓN |
|---|---|---|---|
| Disminución de la superficie del intestino delgado<br>Enlentecimiento del vaciado gástrico<br>↑ del pH | ↓ niveles de albúmina<br>↑ de grasa corporal<br>↓ del porcentaje de agua<br>↑ Volumen de distribución de fármacos lipófilos (diazepam) | ↓ del metabolismo hepático con la edad | ↓ del aclaramiento renal<br>Cambio en la depuración renal de los fármacos |

Tabla 1.5. Cambios farmacocinéticos en el paciente de edad avanzada.



## Interacciones farmacológicas

Un gran número de pacientes se encuentra en tratamiento con varios medicamentos (polimedicados), y dichos medicamentos pueden establecer o bien interacciones entre ellos, o bien con algunos alimentos que modifican sus efectos farmacológicos.

Las interacciones se agrupan en dos grandes bloques: farmacodinámicas y farmacocinéticas:

- **Farmacodinámicas:** se producen a nivel del receptor, pudiendo dar fenómenos de adición, sinergia, potenciación o antagonismo (**Figura 1.8**).
  Tiene lugar una sinergia cuando los efectos del fármaco A van en el mismo sentido que los del fármaco B (por ejemplo, diuréticos + inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) en el efecto hipotensor; paracetamol + codeína en el efecto analgésico).
  Se provoca antagonismo cuando se unen a los mismos receptores de la célula diana, pero sin producir ningún efecto; por tanto, los efectos del fármaco A son contrarios a los del fármaco B (por ejemplo, morfina-naloxona).

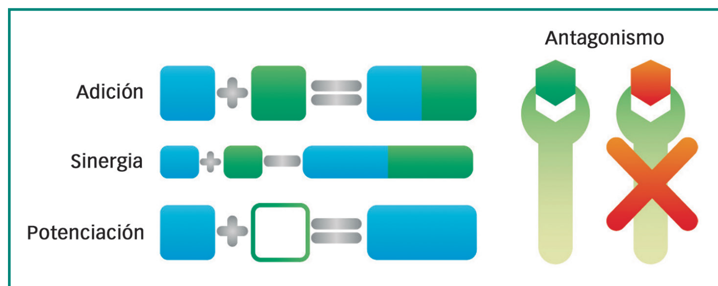



**Figura 1.8.** Interacciones farmacodinámicas.

- **Farmacocinéticas:** se producen en cualquier paso de la serie ADME. Se comentan en la **Tabla 1.6**.

| ABSORCIÓN | DISTRIBUCIÓN | METABOLISMO | EXCRECIÓN |
|---|---|---|---|
| Fármacos/alimentos que aumentan/ disminuyen la absorción intestinal<br><br>Modificaciones en el pH (p. ej.: antiácidos) | Competencia/ afinidad por unirse a proteínas plasmáticas de transporte | Inducción enzimática<br><br>Inhibición enzimática | Fármacos/alimentos que modifiquen el pH de la orina o aumenten/ disminuyan la reabsorción renal |

**Tabla 1.6.** Interacciones farmacocinéticas.

Las interacciones por alteraciones del metabolismo son las que tienen más repercusión clínica (**Tabla 1.7**):

- **Inducción enzimática:** algunos fármacos son capaces de estimular la síntesis de enzimas metabolizadoras, de forma que se acelera la metabolización o inactivación de los mismos, siendo así su efecto más fugaz. Ejemplos de inductores enzimáticos son fenobarbital, rifampicina y hierba de San Juan (hipérico). Muchas veces, la consecuencia clínica es la aparición de tolerancia (necesidad de aumentar la dosis para conseguir el mismo efecto).
- **Inhibición enzimática:** algunos fármacos son capaces de inactivar o de inhibir la síntesis de enzimas metabolizadoras, de manera que, al no ser metabolizados o inactivados, se producirá un incremento de sus efectos, lo que da lugar a un aumento de su vida media. Si después del intervalo de dosificación se administra una nueva dosis, posiblemente se producirá una sobredosificación. Ejemplos de inhibidores enzimáticos son fluconazol, eritromicina, cimetidina y zumo de pomelo.

| INDUCTORES | INHIBIDORES |
|---|---|
| • **Rifampicina:** CYP3A, CYP2C, UGT<br>• **Fenitoína** (= difenilhidantoína)<br>• **Carbamazepina** (CYP3A4, el cual metaboliza, entre otros, a la propia carbamazepina, creando efecto autoinductor)<br>• **Efavirenz**<br>• ***Hypericum perforatum*** o hierba de San Juan | • **Amiodarona:** CYP3A, CYP2C9, CYP2D6<br>• **Cimetidina:** CYP3A4, CYP2C19<br>• y CYP1A2<br>• **Azoles:** fluconazol, ketoconazol<br>• **Antagonistas del calcio:** verapamilo y diltiazem<br>• **Macrólidos** (salvo azitromicina): CYP3A4, CYP1A2<br>• **Omeprazol:** CYP3A4, CYP2C19<br>• **Ritonavir** (muy importante en la terapia antirretroviral): CYP3A4, CYP2D6<br>• **Valproato:** CYP3A4<br>• **Zumo de pomelo:** CYP3A4 |

**Tabla 1.7.** Ejemplos de fármacos inductores e inhibidores del metabolismo.

## 1.3. Monitorización de fármacos

La monitorización de fármacos, de forma genérica, comprende el conjunto de acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, con proyección clínica, necesarias para alcanzar en los pacientes, de forma individualizada, una respuesta farmacoterapéutica eficaz y segura.

En la **Figura 1.9** se destacan algunos aspectos clave en la monitorización de los fármacos.

- **Concentración mínima eficaz (CME):** mínima concentración de fármaco que se precisa para manifestar un efecto farmacológico **MIR 16-17, 237**.
- **Concentración máxima tolerable (CMT):** máxima concentración de fármaco por encima de la cual el fármaco comienza a mostrar su toxicidad.

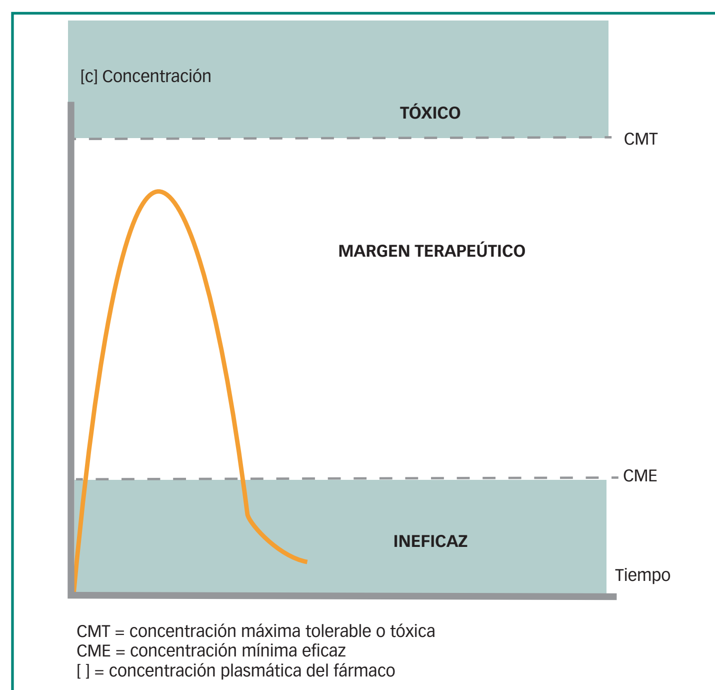



**Figura 1.9.** Curva cinética de un fármaco.



Los fármacos que presentan un rango de concentraciones desde la CME hasta la CMT muy estrecho se conocen como fármacos de estrecho margen terapéutico **(Tabla 1.8)**.

| | |
|---|---|
| **ANTIARRÍTMICOS** | Digoxina<br>Lidocaína<br>Procainamida |
| **ANTIBIÓTICOS** | Anfotericina B<br>Gentamicina, tobramicina, amikacina<br>Vancomicina |
| **ANTIEPILÉPTICOS** | Ácido valproico<br>Carbamazepina<br>Fenobarbital<br>Fenitoína |
| **OTROS** | Litio<br>Dicumarínicos: acenocumarol (monitorización farmacocinética)<br>Teofilina<br>Ciclosporina, tacrolimus |

**Tabla 1.8.** Fármacos con margen terapéutico estrecho.

Según esto, los intervalos de actuación de un medicamento se monitorizan en dos niveles **(Figura 1.10)**:
- **Nivel valle:** mínima concentración que se alcanza momentos antes de administrar la dosis.
- **Nivel pico:** máxima concentración a la que se llega momentos después de administrar la dosis.

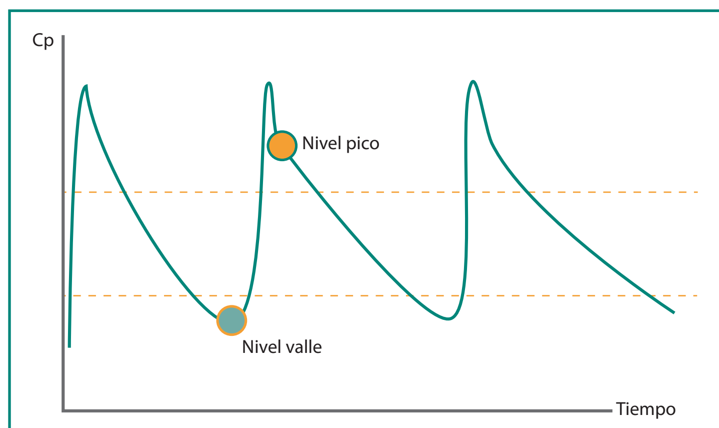



**Figura 1.10.** Niveles pico y valle.

Recuerda

- Los fármacos de estrecho margen terapéutico siempre se deben **monitorizar**.

## 1.4. Vías de administración de los medicamentos

Las vías de administración de medicamentos se clasifican tal como se indica en la **Figura 1.11.**

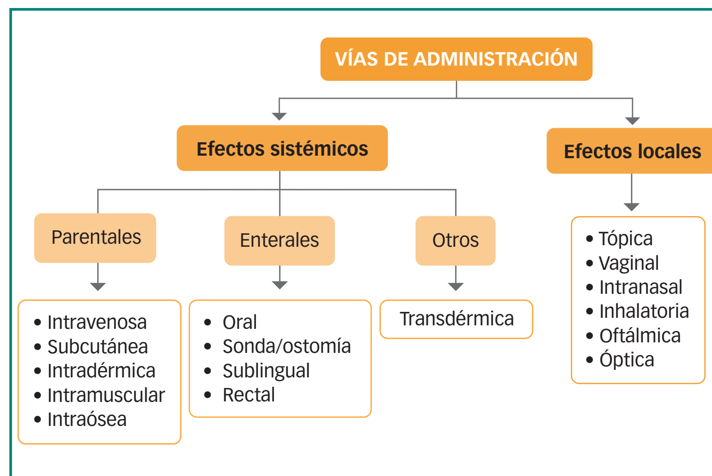



**Figura 1.11.** Vías de administración.

### Vías enterales

Las **vías enterales** son aquellas en las que para la administración del medicamento **no se produce la destrucción del estrato córneo** (piel). Los fármacos administrados por esta vía atraviesan piel o mucosas intactas. Las vías enterales son cuatro: oral, sondas/ostomías, sublingual y rectal. Sus ventajas e inconvenientes se resumen en la **Tabla 1.9**.

### Vías parenterales

Las vías parenterales son aquellas en las que para la administración del medicamento se produce la **destrucción del estrato córneo** (piel). Al tratarse de una vía donde existe una efracción de la piel o mucosas es importante que se mantenga la asepsia con el objetivo de evitar complicaciones. Las vías parenterales más frecuentes son cuatro: intradérmica (i.d.), subcutánea (s.c.), intramuscular (i.m.) e intravenosa (i.v.). Sus ventajas e inconvenientes se resumen en la **Tabla 1.10**.

En la vía intravenosa existen distintas formas de administración en función del ritmo de administración, que se organizan en tres modalidades:
- **Inyección i.v. directa:** se administra el medicamento tal y como viene presentado (ampolla) o previa reconstitución (vial con polvo o liofilizado) directamente en vena o en el punto de inyección o catéter. En la mayoría de las ocasiones se recomienda diluir el medicamento con una cantidad adicional de solución fisiológica o agua para inyección (API), antes de su administración. Como norma general, la velocidad de administración debe ser lenta (entre 3 y 5 min).
  Por esta vía es posible administrar fármacos como: albúmina, amoxicilina-ácido clavulánico, atenolol, diazepam y muchos otros.

Recuerda

Por **vía intravenosa directa nunca** deben administrarse preparados depot, insulinas retardadas (vía subcutánea), penicilinas retardadas, cloruro potásico, dopamina, dobutamina, cianocobalamina, eritromicina, fenobarbital, nitroprusiato, nitroglicerina, etcétera.



| VÍA ENTERAL | VENTAJAS | INCONVENIENTES |
|---|---|---|
| Oral (v.o.) | Cómoda, barata: adecuada para el tratamiento domiciliario y crónico<br>Vía de elección (si no hay complicaciones) | Requiere voluntariedad y capacidad de deglución (impracticable en pacientes inconscientes)<br>Efecto de primer paso hepático<br>Absorción irregular<br>Irritación de la mucosa gástrica |
| Sonda/ostomía | Practicable en pacientes inconscientes | Riesgo de aspiración<br>No todos los fármacos "orales" pueden administrarse por esta vía (formas *Retard, Continuous*)<br>Riesgo de infección<br>Efecto de primer paso hepático |
| Sublingual | Vía rápida de absorción y efecto rápido (urgencias) (p. ej.: nitroglicerina, captopril, buprenorfina)<br>Evita el efecto de primer paso hepático | Escasos medicamentos por esta vía<br>No se pueden administrar formas *Retard* ni grageas<br>Evitar tragar con la saliva |
| Rectal | Empleada cuando la v.o. está contraindicada o hay dificultad de administración<br>Se emplea cuando el paciente presenta vómitos o en los niños que rechazan la medicación por v.o.<br>Puede emplearse para conseguir efectos sistémicos (AINE) o efectos locales (laxantes, espumas rectales) | Absorción irregular<br>Efecto primer paso (parcialmente)<br>Pocos fármacos, irritación local<br>Estimulación del nervio vago (contraindicado en cardiópatas: arritmias cardíacas) |

**Tabla 1.9.** Ventajas e inconvenientes de la vías enterales.

| VÍA ENTERAL | VENTAJAS | INCONVENIENTES |
|---|---|---|
| Intradérmica | Vía empleada para administración de vacunas<br>Se administran anestésicos locales, pruebas cutáneas (antígenos test, prueba de Mantoux) | Vía de escaso volumen (0,1 mL) |
| Subcutánea (s.c.) | Efecto prolongado y sostenido (*depot*)<br>Relativamente indolora, mínimo traumatismo tisular<br>Autoadministración (dispositivos precargados)<br>Hipodermoclisis (administración de grandes volúmenes: empleado en cuidados paliativos)<br>Se suelen administrar insulinas, heparinas, calcitonina, interferones, vacunas, opioides | No útil en emergencias<br>Volúmenes limitados (1-2 mL) en administración puntual<br>Absorción errática si hay alteración circulatoria |
| Intramuscular (i.m.) | Absorción más rápida que s.c. (soluciones acuosas)<br>Absorción modificada.<br>Efecto prolongado (suspensiones insolubles, penicilinas i.m.)<br>Volúmenes mayores (5 mL) que por vía s.c. | Mayor traumatismo y dolor<br>Mayor riesgo de lesión de vasos y nervios<br>Riesgo embolia y necrosis<br>Contraindicada en alteraciones de coagulación<br>Volumen 5 mL |
| Intravenosa (i.v.) | Efecto inmediato, uso en emergencias<br>Biodisponibilidad (100%)<br>Administración de sustancias irritantes<br>Grandes volúmenes<br>Útil en pacientes inconscientes | Mayor toxicidad por dosis<br>Mayor número de complicaciones: tromboflebitis, flebitis, infecciones, sobrecarga circulatoria, embolia gaseosa<br>Dolorosa, incómoda, ansiedad en el paciente<br>Más cara |

**Tabla 1.10.** Ventajas e inconvenientes de las vías parenterales.



- **Inyección i.v. intermitente:** cuando el medicamento se administra diluido en 50-100 mL de diluyente (generalmente suero salino fisiológico al 0,9% o solución de glucosa isotónica al 5%) en un período de 30-60 min. Por esta vía se suele administrar: aciclovir, albúmina, adrenalina, anfotericina B, azitromicina, eritromicina, vancomicina.
- **Infusión i.v. continua:** el medicamento se diluye en soluciones de gran volumen (500-1.000 mL) y se administra de forma continuada; también puede realizarse en pequeños volúmenes mediante bombas de jeringa. Por esta vía se administra: dopamina, nitroprusiato, potasio, cloruro de sodio hipertónico.

Además de las vías parenterales comentadas, existen otras vías parenterales de un menor uso: intraarterial, intraperitoneal, intraósea, intraarticular, intralinfática, ureteral y vesical, así como vías empleadas para acceder al sistema nervioso: epidural, intratecal e intraventricular.

## Otras vías de administración

- **Vía tópica:** consiste en la aplicación local del fármaco sobre piel o mucosas, para el tratamiento de lesiones en la zona aplicada (piel, vagina, ojos, oídos, nariz, boca) **(Figura 1.12)**. Son formas características los emplastos o cataplasmas, las pomadas y emulsiones para la piel, los colirios de aplicación oftálmica, los geles y los óvulos vaginales, y las gotas nasales u óticas. Merece la pena recordar que, en la administración tópica de medicamentos, además de su acción local, se puede producir cierta absorción sistémica del fármaco, lo que depende en gran medida del estado de la piel (las lesiones aumentan su absorción). Esto ocurre, por ejemplo, con cremas de glucocorticoides, sobre todo si su aplicación es extensa o si se practican curas oclusivas.



**Figura 1.12.** Vía tópica.

- **Vía transdérmica:** se emplea para la administración sistémica mantenida de fármacos de forma aguda o crónica. La absorción transdérmica mediante la aplicación de parches **(Figura 1.13)** se utiliza con aquellos fármacos de los que se pretende conseguir unos niveles regulares en sangre, ya que posibilita una liberación regular de fármaco. Las características de la vía transdérmica se detallan en la **Tabla 1.11**.



**Figura 1.13.** Vía transdérmica.

| VENTAJAS | INCONVENIENTES |
|---|---|
| Evita el efecto de primer paso hepático<br>Vía cómoda<br>Permite, en algunos casos, reducir el número de administraciones<br>Escasos efectos adversos | Irritación de la piel<br>Escasos fármacos por esta vía: nitratos, opioides, parches de nicotina, anticonceptivos |

**Tabla 1.11.** Características de la administración transdérmica.

En el método de aplicación transdérmico es importante seguir las siguientes recomendaciones:
- Evitar áreas con pelo.
- Limpiar el área donde se aplica el parche (abdomen, tórax, brazo, pierna).
- Quitar las partes transparentes del parche sin tocar su interior.
- Evitar zonas húmedas, con roce o expuestas a mucho calor.
- Realizar una rotación de las zonas de aplicación (se evita con ello la irritación de la piel).

- **Vía intranasal:** vía que puede emplearse con fines locales (por ejemplo, descongestionantes nasales) o con fines sistémicos (por ejemplo, fentanilo en rescate de dolor). Es una vía de absorción muy rápida debido a que el tejido olfatorio está muy vascularizado **(Figura 1.14)**.



**Figura 1.14.** Vía intranasal.

- **Vía inhalatoria:** se administran fármacos en forma de aerosoles, nebulizadores o inhaladores de polvo seco, y es de elección para conseguir una acción local y rápida del principio activo sobre los bronquios (asma y broncopatía crónica), como es el caso de los broncodilatadores beta-2-estimulantes (por ejemplo, salbutamol, terbutalina, salmeterol) y los corticoides inhalados con reducida absorción sistémica (por ejemplo, budesonida, fluticasona). En otras ocasiones se busca un efecto sistémico rápido, como es el caso de la administración de gases medicinales y anestésicos inhalatorios (por ejemplo, isoflurano, sevoflurano).
  El acceso al lugar de acción depende de la técnica utilizada, del tamaño de las partículas y de la existencia de obstrucción bronquial. Los dispositivos que se utilizan para administrar fármacos por esta vía son los que aparecen en la **Tabla 1.12.**

*Recuerda*

- Ventajas de la vía oral:
  - Comodidad.
  - Más barata que otras vías de administración.
  - Muy adecuada para el tratamiento crónico y domiciliario.
- Ventajas de la vía inhalatoria:
  - Efecto sistémico rápido.
  - Acción local del principio activo.



| DISPOSITIVO | CARACTERÍSTICAS | |
|---|---|---|
| **Cartuchos presurizados o inhaladores de dosis medida (MDI)** | Administración de dosis precisa y reproducible<br>Percepción de la dosis<br>Autonomía del paciente<br>Adaptable a circuitos de ventilación<br>Poco sensibles a la humedad | Técnica es compleja: requiere coordinación entre la presión del MDI y la inspiración del paciente<br>Elevado depósito orofaríngeo<br>Dificultad de conocer las dosis restantes y solo escasa penetración: solo un 10-20% de la misma llega a los pulmones |
| **Cámaras de inhalación (espaciadoras) Aumentan la distancia entre el cartucho presurizado y la boca del paciente** | Mejoran la coordinación del disparo del cartucho y la inspiración del paciente<br>Incrementan el depósito pulmonar de fármaco<br>Disminuyen el impacto orofaríngeo y el depósito bucal<br>Útil en paciente geriátrico y pediátrico | Gran tamaño<br>Distintas cámaras según el MDI |
| **Inhaladores de fármacos en polvo (PDI)**<br>**Tipos: monodosis y multidosis (Turbohaler® y Accuhaler®)** | Técnica de administración fácil (no requieren espaciador)<br>Buen control del número de dosis y mayor penetración pulmonar (depósitos pulmonares de hasta el 30%) | Requiere un flujo inspiratorio alto<br>No pueden utilizarse en personas inconscientes<br>El paciente no nota cuando lo inhala<br>Más sensibles a la humedad |

**Tabla 1.12.** Características de los dispositivos por vía inhalatoria.

## Bibliografía


- Flórez J. Farmacología Humana. 6.ª edición 2015. Elsevier-Masson.

En la realización de este manual han intervenido:

**Coordinación del proyecto multidisciplinar:**
Sandra León Paraíso, Fernando de Teresa Galván y Fernando de Teresa Mansilla

**Coordinación editorial:**
Sonia Clavería Iranzo

**Edición:**
Marta García Cortizas y Belén Martín Armand

**Corrección:**
Raquel Mancheño González

**Ilustración de cubierta:**
Txema Martínez Ávila

**Ilustración de interior:**
Marina Heredia Marcos

**Diseño de interiores:**
Txema Martínez Ávila y Victoria Rivas Guerra

**Algoritmos y otros gráficos:**
Victoria Rivas Guerra y Equipo CTO

**Maquetación e impresión:**
Cañizares Artes Gráficas

**Material digital:**

**Adaptación digital:**
Óscar Díaz González, Adrián Gutiérrez Álvarez, Juan Carlos Quintero de Teresa y José Antonio Serrano Sánchez

**Equipo multimedia:**
Cecilia León Paraíso, María López Romero, Daniel Paraíso Frías, Beatriz Parrondo Jiménez y Miriam Rodríguez Paredes

**Agradecimientos:**
Asier Albarrán Rodríguez, Alba Bernad Sanz, Roxana Cerdá Cosme, Magdalena Espigares Rodríguez, Judith Hernán González, Sergio Mata Redondo, Laura Miño Cifuentes, Laura Ponce Pastor, Vanessa Spranger Hierro y Audrey Carolina Vargas Velasco


CTO
Editorial